



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2013

Die Rolle metabotroper Glutamat-rezeptoren vom Subtyp 5 bei den Folgen von Schlafentzug

Holst, Sebastian C ; Landolt, Hans-Peter

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-86267>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Holst, Sebastian C; Landolt, Hans-Peter (2013). Die Rolle metabotroper Glutamat-rezeptoren vom Subtyp 5 bei den Folgen von Schlafentzug. Swiss Medical Forum, 13(47):970-971.

Schlaf-
entzug

Die Rolle metabotroper Glutamat-Rezeptoren vom Subtyp 5 bei den Folgen von Schlafentzug

Sebastian C. Holst^{a, d}, Hans-Peter Landolt^{a, b, c, d}

^a Institut für Pharmakologie und Toxikologie; ^b Klinischer Forschungsschwerpunkt Sleep & Health; ^c Zentrum für Neurowissenschaften Zürich (ZNZ); ^d Zürcher Zentrum für Integrative Humanphysiologie (ZIHP), Universität Zürich, Zürich

z = 2 mm

x = -14 mm

y = 14 mm

V_{norm}

0.00

Hintergrund

Wir verbringen ungefähr ein Drittel unseres Lebens im Schlaf. Eine allgemein akzeptierte Antwort auf die Frage «Warum schlafen wir?» liegt jedoch weitgehend im Dunkeln. Die biologische Funktion des Schlafs ist deshalb gegenwärtig eine der brennendsten offenen Fragen der Neurowissenschaften und der medizinischen Forschung.

Es ist gut dokumentiert, dass Schlaf-Wach-Störungen (z.B. chronische Insomnie) die Lebensqualität und häufig auch die kognitiven Leistungen der Patienten vermindern und wichtige Risikofaktoren zur Entwicklung affektiver Erkrankungen darstellen. Seit dem Altertum sind Schlafstörungen eines der Hauptmerkmale der Depression. Mittels Schlafentzug (während einer ganzen Nacht oder in der zweiten Nachthälfte) können depressive Symptome innerhalb von Stunden verbessert werden [1]. Um die zugrundeliegenden Mechanismen der «Wachtherapie» zu verstehen und eventuell zur Entwicklung neuer Therapieansätze nutzbar zu machen, müssen die molekularen Grundlagen der Schlaf-Wach-Regulation, insbesondere der Schlaf-Wach-Homöostase (d.h. Aufbau des Schlafdrucks im Wach, Abbau des Schlafdrucks im Schlaf), aufgeklärt werden.

Glutamat ist der wichtigste erregende Neurotransmitter im Gehirn und spielt eine herausragende Rolle bei der neuronalen Plastizität, die sowohl dem Lernen als auch dem Gedächtnis zugrunde liegt. Eine Störung plastischer glutamaterger Prozesse könnte sowohl zur Depression als auch zu bestimmten genetischen Formen der geistigen Behinderung wie dem «Fragiles-X-Syndrom» (FXS) beitragen [2]. Tatsächlich wurde kürzlich gezeigt, dass die Verfügbarkeit metabotroper Glutamat-Rezeptoren des Subtyps 5 (mGlu5) bei depressiven Patienten in verschiedenen Gehirnbereichen reduziert ist [3]. Dagegen kann der Phänotyp des FXS in genetisch veränderten Tiermodellen durch eine selektive pharmakologische Blockierung der mGlu5-Rezeptoren abgeschwächt werden [2]. Beim FXS trägt das FMR1-Gen (fragile-X mental retardation 1 gene) eine Mutation, wodurch das FMR1-Protein im Gehirn der Patienten nicht produziert wird.

Zielsetzung und Hypothese

Im Rahmen dieses Forschungsprojekts wird die Hypothese überprüft, dass mGlu5-Rezeptoren bei der Schlaf-Wach-Homöostase eine wichtige Rolle spielen. Es wurde untersucht, ob Schlafentzug die Verfügbarkeit der mGlu5-

Rezeptoren im Gehirn von gesunden Probanden verändert. Im Weiteren wurde erforscht, ob diese Veränderungen mit subjektiven (z.B. Schläfrigkeit) und objektiven (z.B. langsam-wellige Hirnstromaktivität [Delta-Aktivität] im Schlaf) Folgen des erhöhten Schlafdrucks nach Schlafentzug zusammenhängen und durch eine genetische Variante beim FMR1-Gen moduliert werden.

Methodik

Zur Überprüfung der vorliegenden Forschungsfragen wird ein multidisziplinäres Verfahren angewandt, das Methoden der Positronen-Emissions-Tomographie (PET), Verhaltensmessung und kognitiven Testung, Elektroenzephalographie (EEG) und Humangenetik umfasst. Bisher wurden 23 junge Männer im Alter zwischen 20 und 30 Jahren untersucht. Nach einer Angewöhnungs- und einer Kontrollnacht im Schlaflabor der Universität Zürich-Irchel absolvierten alle Probanden zwei Untersuchungen mittels PET, bei denen die Verfügbarkeit der mGlu5-Rezeptoren im Gehirn sowohl nach 9 als auch nach 33 Stunden kontrollierter Wachzeit quantifiziert wurde. Dazu wurde der am UniversitätsSpital Zürich und an der ETH Zürich entwickelte radioaktiv markierte, nichtkompetitive, selektive mGlu5-Rezeptor-Antagonist 11C-ABP688 als PET-Tracer verwendet [4]. Unmittelbar vor der einstündigen PET/EEG-Messung schätzten die Probanden mittels validierter Fragebögen ihre Schläfrigkeit und ihr Wohlbefinden ein. Nachher kehrten sie für die Erholungsnacht ins Schlaflabor zurück. Die Hirnstromaktivität wurde während aller Nächte polysomnographisch aufgezeichnet und mittels Spektralanalyse quantifiziert. Zur Untersuchung des FMR1-Gens auf dem X-Chromosom, das auch bei gesunden Menschen in unterschiedlicher Ausprägung vorliegt und eine unterschiedliche Anzahl von CGG-Motiven aufweist, wurde die Erbsubstanz (DNA) aus einer Blutprobe isoliert.

Wichtigste Ergebnisse

Die regional spezifische Bindung von 11C-ABP688 (Abb. 1) bestätigte, dass die mGlu5-Rezeptoren im Gehirn hauptsächlich in der frontalen und temporalen Grosshirnrinde, im limbischen System (vorderes Cingulum, Mandelkern und Gyrus parahippocampalis), in der Inselrinde und in den Basalganglien exprimiert sind [5]. Dagegen werden diese Rezeptoren im Kleinhirn praktisch nicht ausgebildet. Im Vergleich zur Kontrollbedingung führte der Schlafentzug bei 17 der 23 Probanden

Die Studie wurde durch den Schweizerischen Nationalfonds (Forschungs-Grant-Nr.: 320030_135414) unterstützt und erhielt Beiträge des Nationalen Forschungsschwerpunkts Neural Plasticity and Repair sowie der Novartis Foundation for Biomedical Research. ABP688 und die Vorläufer-substanzen wurden durch die Novartis Pharma AG zur Verfügung gestellt.

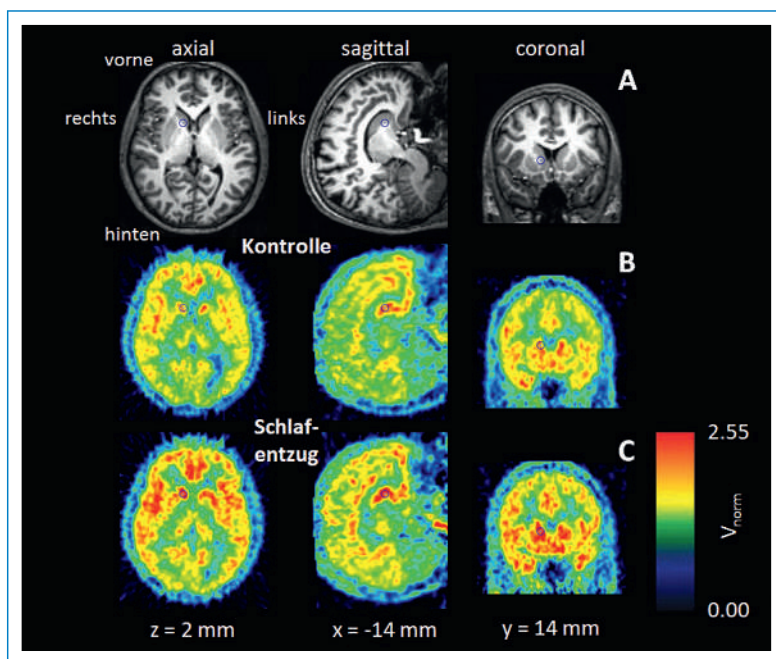


Abbildung 1

Axiale, sagittale und coronale Ansicht der 11C-ABP688-Bindung im Gehirn eines repräsentativen Studienteilnehmers.

A Strukturelle Magnetresonanztomographie als anatomische Referenz.

B Farbcodiertes, normalisiertes Verteilungsvolumen (V_{norm}) von 11C-ABP688 nach 9 Stunden Wachzeit (Kontrolle).

C Farbcodiertes, normalisiertes Verteilungsvolumen (V_{norm}) von 11C-ABP688 nach 33 Stunden Wachzeit (Schlafentzug). Der Schnittpunkt der einzelnen Ebenen wurde im rechten Nucleus caudatus platziert (Koordinaten des Montreal Neurological Institute Brain Atlas: -14, 14, 2).

zu einem Anstieg der globalen mGlu5-Rezeptor-Verfügbarkeit. Diese Erhöhung war im vorderen Cingulum, im medialen Teil des Temporallappens (Amygdala), in der Inselrinde, im Gyrus parahippocampalis und im Striatum am deutlichsten ausgeprägt [5]. Die gesunden Teilnehmer dieser Studie zeigten weder in der Kontroll- noch in der Schlafentzugsbedingung Symptome einer Depression. Dagegen war der Anstieg der globalen mGlu5-Rezeptor-Dichte nach verlängerter Wachzeit mit der Zunahme der subjektiven Schläfrigkeit korreliert (Abb. 2 [6]), und der Schlafentzug führte zu einer deutlichen Verminderung der psychomotorischen Vigilanz. Die Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit zeigte jedoch keine signifikante Assoziation mit der Zunahme der mGlu5-Rezeptor-Verfügbarkeit.

Schlussfolgerungen und Ausblick

Unsere Daten zeigen, dass eine Verlängerung der Wachzeit um 24 Stunden durch das Wachbleiben gesunder Probanden während einer Nacht nicht nur die Schläfrigkeit erhöht und die kognitive Vigilanz vermindert, sondern auch zu strukturellen Veränderungen im glutamatergen System des Gehirns führt. Da die mGlu5-Rezeptor-Dichte bei depressiven Patienten regional spezifisch vermindert ist [3], liegt die Hypothese nahe, dass eine Normalisierung der mGlu5-Rezeptor-Verfügbarkeit zur antidepressiven Wirkung der «Wachtherapie» beitragen könnte. Weiterführende Analysen unserer Daten

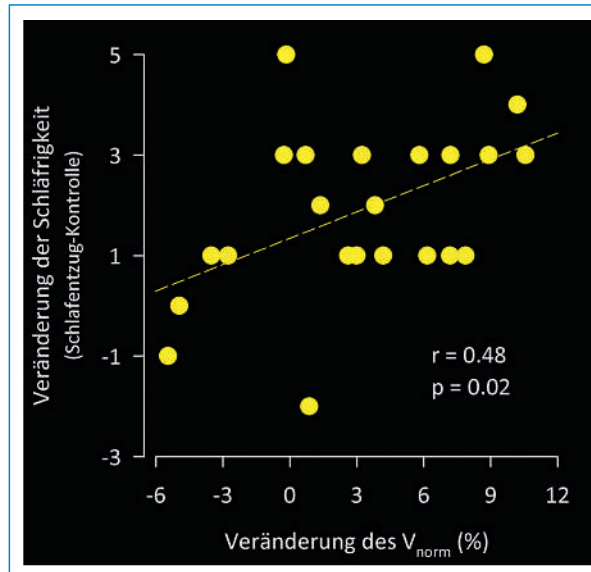


Abbildung 2

Positive Korrelation zwischen der Veränderung der subjektiven Schläfrigkeit nach Schlafentzug im Vergleich zur Kontrollbedingung und der Veränderung der globalen mGlu5-Rezeptor-Verfügbarkeit. Die Schläfrigkeit wurde durch die 9-stufige, validierte «Karolinska Schläfrigkeits-Skala» gemessen (1 = äusserst wach ... 9 = äusserst schläfrig, grosse Mühe, wach zu bleiben). Der Korrelationskoeffizient (r) wurde mittels der Produkt-Moment-Korrelation berechnet ($n = 23$).

belegen, dass nicht die Schläfrigkeit allein, sondern auch die EEG-Delta-Aktivität im «Non-rapid-eye-movement»-(NREM)-Schlaf, ein physiologisches Mass des Schlafdrucks und der Schlafentiefe, mit der Verfügbarkeit der mGlu5-Rezeptoren zusammenhängen. In Abhängigkeit vom Genotyp beim FMR1-Gen sind die Auswirkungen von Schlafentzug auf alle untersuchten Variablen entweder schwächer oder stärker ausgeprägt.

Verdankung

Die Autoren danken dem Schweizerischen Nationalfonds für die Unterstützung dieses Projekts sowie dem Nationalen Forschungsschwerpunkt Neural Plasticity and Repair und der Novartis Foundation for Biomedical Research für die Beiträge.

Korrespondenz:

Prof. Dr. Hans-Peter Landolt
Universität Zürich
Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Winterthurerstrasse 190
CH-8057 Zürich
[Landolt\[at\]pharma.uzh.ch](mailto:Landolt[at]pharma.uzh.ch)

Literatur

- Martinowich K, Jimenez DV, Zarate CA, Jr, Manji HK. Rapid antidepressant effects: moving right along. *Molecular Psychiatry*. 2013;18:856–63.
- Michalon A, Sidorov M, Ballard TM, Ozmen L, Spooren W, Wettstein JG, et al. Chronic pharmacological mGlu5 inhibition corrects Fragile X in adult mice. *Neuron*. 2012;74:49–56.
- Deschwenden A, Karolewicz B, Feyissa AM, Treyer V, Ametamey SM, Johayem A, et al. Reduced metabotropic glutamate receptor 5 density in major depression determined by [11C]ABP688 PET and postmortem study. *Am J Psychiatry*. 2011;168:727–34.
- Ametamey SM, Treyer V, Streffer J, Wyss MT, Schmidt M, Blagoev M, et al. Human PET studies of metabotropic glutamate receptor subtype 5 with 11C-ABP688. *J Nucl Med*. 2007;48:247–52.
- Hefti K, Holst SC, Sovago J, Bachmann V, Buck A, Ametamey SM, et al. Increased metabotropic glutamate receptor subtype 5 availability in human brain after one night without sleep. *Biol Psychiatry*. 2013;73:161–8.